

# Bilan et perspectives des allogreffes massives après 25 ans d'utilisation

## Assessment and perspectives of massive allografts after 25 years in use

C. Delloye

*Université catholique de Louvain, Cliniques universitaires St-Luc, Bruxelles, Service d'orthopédie et de traumatologie, 10, avenue Hippocrate, B1200 Bruxelles*

### Mots clés

♦ allogreffes osseuses

### Keywords

♦ bone allograft

### Résumé

Les complications liées aux allogreffes osseuses ou ostéoarticulaires ont été revues rétrospectivement dans une série consécutive de 121 patients entre 1985 et 2007.

142 allogreffes ont été analysées avec un recul moyen de 7,5 ans.

La pseudarthrose de la jonction avec l'os hôte reste la complication la plus fréquente.

### Abstract

Complications related to bone or osteochondral allografts have been retrospectively reviewed in a series of consecutive 121 patients between 1985 and 2007.

There were 142 allografts with a mean follow up of 7,5 years after implantation.

Nonunion at the junction with the host bone was the most frequent complication.

## Introduction

Depuis 1985, nous utilisons une greffe osseuse ou ostéoarticulaire pour reconstruire le squelette après résection tumorale. Une banque de tissus a été installée pour gérer le prélèvement, la conservation et la délivrance de ces greffes osseuses (1).

Le registre des greffes utilisées dans le service entre 1985 et 2007 a été analysé. 121 patients ayant un recul minimum de 18 mois ont été analysés. Cette cohorte a bénéficié de 142 allogreffes massives pour une reconstruction d'un segment osseux ou ostéoarticulaire. Les allogreffes de bassin ne seront pas analysées ici, ayant été rapportées (2).

Par allogreffe osseuse, nous entendons un segment osseux prélevée stérilement chez un donneur d'organes et conservée à -80°C. Elle est appelée massive lorsqu'elle remplace un segment circulaire d'un os long ou une hémiepiphyse. Les indications les plus fréquentes sont les tumeurs osseuses, les révisions de prothèse compliquée et les séquelles traumatiques pour les articulations. Elles comprennent les insertions capsulaires et tendineuses et sont utilisées comme réplique de la zone déficitaire.

A court terme, les allogreffes permettent de reconstruire valablement une anatomie compromise. A long terme, c'est-à-dire au-delà de 24 mois, l'allogreffe peut présenter des complications inhérentes à sa non-revascularisation. Les études histologiques (3) (4) ont montré que la revascularisation restait très limitée et presque exclusivement en surface. Il était impératif de connaître le taux de complications telles la non-

consolidation de l'allogreffes, une fracture et une infection avec les allogreffes massives. Les complications liées à la maladie tumorale ne sont pas envisagées dans cette étude.

## Matériel et Méthodes

121 patients ont bénéficié de 142 allogreffes aux membres supérieurs et inférieurs, la colonne et le bassin étant exclus. Il y avait 63 patientes (52%). L'âge moyen était de  $35 \pm 23$  ans. Le motif de la résection était une tumeur osseuse (75% des patients) dont une tumeur primitive dans 63% des cas. 53 patients (43%) ont bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante ou/et néoadjuvante. Une révision de prothèse constituait la 2<sup>e</sup> cause d'utilisation d'une allogreffe osseuse avec une prévalence de 15 %.

L'allogreffe osseuse a été réchauffée en salle d'opération dans une solution de sérum physiologique à 37°C additionnée de 1200 mg de Rifampicine (Rifadine®).

La reconstruction a été mixte à savoir allogreffe osseuse et prothèse articulaire dans 31 % des cas. L'allogreffe fut intercalaire dans 20 % des cas et dans 9 %, elle fut utilisée pour réaliser une arthrodèse. Enfin, chez 40 % des patients (n= 48), la greffe fut ostéoarticulaire.

Le membre inférieur était concerné dans 73 % des cas.

Les patients ont été suivis à période régulière par radiographies. La période de mise en décharge d'une allogreffe au membre inférieur lorsqu'elle était nécessaire, était de 2 mois après chirurgie.

### Correspondance :

[christian.delloye@uclouvain.be](mailto:christian.delloye@uclouvain.be)



Fig. 1 Allogreffe ostéoarticulaire chez une fillette de 12ans. Ostéosarcome. Résection partielle du muscle deltoïde. Recul de 3ans.



Fig. 2. Allogreffe ostéoarticulaire implantée après résection pour ostéosarcome. Aspect de face avec 18 ans de recul

## Résultats

La chirurgie comportant une reconstruction du squelette avec une allogreffe massive est lourde et reste grevée d'un certain nombre de complications qui ont nécessité une reprise chirurgicale chez 56 % des patients. La pseudarthrose est de loin la complication la plus fréquemment observée dans cette série avec une prévalence de 36 % (51/140). Les greffes intercalaires avec ou sans arthrodèse sont les plus exposées à la non consolidation avec une nette prédisposition pour la jonction proximale (22/27 jonctions non consolidées). La fracture d'une allogreffe est la deuxième complication par ordre de fréquence avec une prévalence de 18 % (26/142). Elle s'observe plus fréquemment dans l'allogreffe ostéoarticulaire du fémur distal et du coude et également dans les alloarthrodèses. La fracture se localise aussi bien en diaphyse qu'en métaphyse avec un délai moyen de survenue de 39 mois.

La pseudarthrose et la fracture ne sont pas nécessairement synonymes de reprise chirurgicale car elles peuvent être bien tolérées et rester asymptomatiques.



Fig. 3 Allogreffe intercalaire du fémur pour ostéosarcome. Radiographie de profil à 11 ans avec une pseudarthrose proximale serrée.

L'infection reste une complication potentiellement redoutable mais qui est restée limitée à 5 % (7/142). Aucune des 7 greffes implantées n'a été directement impliquée dans la cause de l'infection. Trois allogreffes se sont infectées durant la première année postopératoire dont une à 7 mois après l'implantation. La deuxième allogreffe a été contaminée à 4 mois postopératoires au départ d'une infection urinaire. La troisième allogreffe était surdimensionnée et a causé une désunion cutanée et surinfection à 9 mois. Quatre autres allogreffes ont été contaminées mais seulement après une chirurgie mineure de révision (reprise tendon rotulien, ablation de vis et autogreffe). Sur les sept patients avec une allogreffe infectée, seuls deux ont eu de la chimiothérapie.

A peu près la moitié des allogreffes (69/142) ont dû être révisées pour une de ces trois complications. La localisation fémorale de l'allogreffe et les reconstructions avec une arthrodèse sont les plus exposées avec un taux respectif de 61,5 et 78,6 %. L'explantation de la greffe a concerné 31 % de celles-ci.

Le tendon rotulien a été reconstruit dans 19 cas (13 patients) par suture du tendon restant sur son homologue laissé sur l'allogreffe. Quatre tendons (21%) ont présenté une déhiscence nécessitant une révision ou une explantation.

## Discussion

L'utilisation des allogreffes est grevée d'un taux élevé de complications. Elle est due à la non-vascularisation de l'os greffé qui doit être considéré comme un équivalent d'une prothèse biologique inerte. L'allogreffe a pour elle l'avantage d'offrir une surface biologique pour les cellules de l'hôte permettant une véritable consolidation même si elle n'est que partielle. La cicatrisation des tissus mous est plus remarquable notamment dans la chirurgie ostéoarticulaire où nous n'avons pas enregistré de luxation ou subluxation de l'articulation nouvellement reconstruite hormis un seul cas d'incongruence entre la greffe et l'os hôte. La cicatrisation des tendons reste plus controversée : elle est inexistante dans la coiffe des rotateurs, entraînant une épaule pseudo paralyti-

Fig. 4 Allogreffe de fémur proximal manchonnant une prothèse totale de hanche. Reconstruction après résection pour sarcome d'Ewing à l'âge de 12 ans. Consolidation diaphysaire. Fracture de traction du grand trochanter à 17 mois. Fracture ultérieure du col fémoral opposé par ostéoporose. Aspect à 4 ans.



que. Dans les reconstructions du tendon rotulien, l'allongement du tendon reste minoritaire et pour l'éviter, certains artifices paraissent impératifs comme l'utilisation de fils non résorbables et l'imbrication des surfaces (5).

La pseudarthrose est la complication la plus fréquente. Elle est favorisée par une sollicitation mécanique importante. La longueur de la greffe, la réalisation d'une arthrodèse, une fixation peu rigide et un écart interosseux supérieur à 3mm favorise son occurrence (6), (7). Elle paraît être plus fréquente chez les patients traités par chimiothérapie (8) et moins fréquente chez l'enfant. Le taux élevé de 35 % des allogreffes se compare favorablement avec celui de 68 % observé par Bullens (8) ou par Donati (9) chez les patients sous chimiothérapie.

La fracture reste une complication peu prévisible. Elle est progressive dans la plupart des cas, passant d'une fissure à une véritable solution de continuité et traduit une véritable fatigue du matériau. Elle peut rester asymptomatique si elle est non déplacée et protégée par un clou centromédullaire. S'il y a un écart interfragmentaire, une révision s'imposera, en général par le remplacement de l'allogreffe fracturée. Notre taux est comparable à celui de la littérature (10) (11) (12).

L'infection d'une allogreffe résulte d'une surinfection au départ d'une bactériémie. Aucune infection n'a été causée par une allogreffe contaminée dans cette série. Elle peut survenir à l'occasion d'une réintervention chirurgicale mineure (autogreffe par ex). Notre prévalence est nettement moindre que celle rapportée dans d'autres séries (13) et (14), et qui oscille entre 12 à 15 %. Elle se compare aussi favorablement avec celui de 9% dans une série de prothèse modulaire (15). Un des facteurs avancés est l'imprégnation de nos allogreffes massives dans une solution de rifampicine lors du prélèvement et de l'implantation. L'allogreffe se voit ainsi de véhicule pour l'antibiotique qui est progressivement relargué entre 3 à 6 semaines (16).

Nous pensons qu'en 2010, les allogreffes osseuses restent nécessaires dans l'arsenal thérapeutique du chirurgien. En effet, elles peuvent restaurer l'anatomie du patient dans les cas complexes (pelvis, cheville, coude) avec ou sans prothèse. Elles facilitent le travail du chirurgien par les insertions capsulaires et tendineuses laissées sur la greffe. Elles autorisent la locomotion sans aide de marche dans la grande majorité des cas. Il faut cependant connaître leurs limites pour minimiser les complications potentielles : montage rigide, ajustement millimétrique, addition d'autogreffe spongieuse (17). Un dernier aléa est leur disponibilité dans les banques qui en France, reste confidentielle.

Les perspectives sont dominées par deux pôles : La navigation computerisée permettrait non seulement une découpe précise de la tumeur osseuse mais également de la greffe osseuse qui deviendrait une réplique exacte de la pièce tumorale. La thérapie cellulaire rend possible une amplification de cellules souches autologues et est capable de les différencier vers une lignée ostéoblastique sans ajout de facteurs de croissance.

## Questions

*Réponses de C. DELLOYE aux questions posées lors de la séance du 3 février 2010*

G. Bloch.

La majorité des tissus servant à des transplants tissulaires sont conservés, dans les banques, dans l'azote liquide à -196°. Je vois que vos allogreffes sont conservées à -80°. Est-ce que les degrés sont les mêmes ou différents, ou s'agit-il de techniques différentes de conservation ?

Réponse.

Nos allogreffes sont conservées à -80°Celsius alors que dans l'azote liquide, elles seraient refroidies à -196°Celsius. Nous utilisons donc un congélateur mécanique pour atteindre cette

température. Pourquoi celle-ci ? Parce qu'elle est suffisante pour garantir une conservation des tissus endéans les 5 ans qui est la période de péremption légale. Au début de notre activité avant 1985, nous conservions les tissus à -30° C mais le point eutectique de l'os étant à -26°C, cette température était insuffisante pour garantir la congélation complète des tissus. Sur le plan logistique, il est nettement plus facile et moins coûteux de travailler à -80°C qu'à -196°C.

Y. Chapuis.

Ma question va sortir du registre orthopédique proprement dit, pour aborder le problème du prélèvement osseux.

Ce dernier est fait sur des sujets en état de mort encéphalique. La législation française prévoit que, sauf inscription sur un registre de refus fixé par l'agence de la biomédecine, tout sujet en situation de mort encéphalique est un donneur potentiel, sous réserve, en cas de doute, d'un témoignage de la famille ou d'une personne référente. En est-il de même en Belgique ?

Dans l'éventualité de possibilité de prélèvement, le prélèvement osseux est-il facilement accepté et, en matière de reconstitution corporelle, des moyens particuliers sont-ils utilisés pour conserver la meilleure apparence possible du corps ?

Enfin, vous avez évoqué la question des critères de sélection des donneurs. Est-ce une question d'âge ? d'absence de toute possibilité de transmission de maladies transmissibles (VIH-syphilis- hépatite virale par exemple) et peut être, malgré la conservation en banque à +80°, le risque immunitaire, faute d'appariement des groupes érythrocytaires et leucocytaires entre donneur et receveur ?

Réponse.

1. En Belgique, tout citoyen a la possibilité d'enregistrer son refus ou au contraire, sa volonté de donner ses organes. Il doit se rendre à la mairie de sa localité pour faire cette démarche qui sera ensuite enregistrée dans un registre national. Il incombe obligatoirement aux équipes de prélèvement de consulter au préalable ce registre. En l'absence de toute démarche, la personne est considérée comme non opposée au don d'organes et de tissus.

2. En l'absence d'opposition au don, la famille est prévenue de la possibilité d'un prélèvement d'organes et de tissus. Le prélèvement d'os n'est pas souhaité dans environ la moitié des cas. Il est évident que le squelette est reconstruit soigneusement avec des prothèses métalliques et télescopiques. Les tissus mous sont remis autour de ces prothèses et les incisions cutanées sont suturées avec soin. Le corps est ainsi transportable et peut être mis à la disposition de la famille.

3. les critères de sélection des donneurs doivent être stricts pour éviter tout risque de transmission de maladie via le tissu. Une infection par les virus VIH et VHC contaminant des tissus implantés a été documentée dans le passé. A la différence des organes qui assurent la survie du receveur, les tissus greffés n'apportent qu'une amélioration de la qualité de vie du receveur. Aucun risque ne peut donc être pris pour le receveur et les tissus de tout donneur sélectionné doivent être sûrs à 100%.

J.D. Picard.

pourquoi avez-vous éliminé le problème des récidives tumorales ?

Réponse.

Cette étude s'adressait aux complications liées à la greffe et non pas celles liées à la maladie. Avec le long recul que nous avons maintenant, il nous importait de connaître le taux de complications propres à l'utilisation des allogreffes osseuses.

N. Bricout.

Problèmes posés par les cellules souches :

- 1. Survie et développement dans un tissu non vasculaire ?
- 2. Risque carcinogène à proximité d'un site qui a été tumoral en raison de leur potentiel et leur richesse en facteurs de croissance ?

Réponse.

- 1. La survie des cellules souches dans un milieu avasculaire

n'est pas possible si aucune autre source de nutriments n'est apportée.

- 2. Le risque carcinogène ne peut pas être formellement exclu et il nous manque l'expérience et le recul clinique pour l'évaluer. A titre compassionnel, nous avons pu utiliser de la BMP-2 pour favoriser la consolidation d'une allogreffe chez trois patients ayant eu un ostéosarcome. Nous n'avons pas obtenu la consolidation mais il n'y a pas eu de récurrence tumorale avec un recul actuel de plus de 5 ans.

**J. Dubousset.**

Y a-t-il un intérêt à faire un typage HLA entre donneur et receveur ?

**Réponse.**

Oui, expérimentalement, il y a un intérêt à réaliser un typage HLA entre donneur et receveur.

Les résultats sont nettement meilleurs chez la souris en terme de consolidation et de recolonisation cellulaire lorsque greffe osseuse et receveur ont un appariement tissulaire proche comparés à ceux dont les groupes tissulaires sont très éloignés.

En clinique, il est impossible de tenir compte de ce paramètre car le grand nombre de combinaisons possibles rendrait aléatoire la greffe de tissus.

Sur le plan pratique, les greffes osseuses sont non vascularisées et implantées sans tenir compte des groupes HLA ni des groupes sanguins. Aucun immunosuppresseur n'est donné après l'implantation.

**H. Judet.**

Intérêt de l'association d'un greffon xxxx (?) vascularisé

**Réponse.**

Oui, il y a un intérêt d'associer un greffon vascularisé, en général la fibula. L'avantage est de combiner un élément vital représenté par la fibula vascularisée qui assure la pérennité du montage à une allogreffe osseuse dévascularisée qui apporte la solidité immédiate. Cependant, le transfert d'un os vascularisé implique une intervention supplémentaire qui allonge la durée totale de l'intervention. Nous ne l'appliquons pas systématiquement sauf au niveau du tibia. Cette possibilité est utilisée en recours en cas de complication de la reconstruction.

**P. Saffar.**

est-ce que le cartilage survit dans les remplacements hém-articulaires, car il est nourri par l'os qui n'est pas ré-habité ?

**Réponse.**

Le cartilage peut survivre par la diffusion de nutriments du liquide synovial. Cependant, cette réponse théorique ne permet pas d'expliquer la lente dégradation du cartilage greffé. Je n'ai aucune preuve me permettant de penser qu'un cartilage conservé par congélation puisse fonctionner normalement une fois implanté. L'utilisation d'un cryo-protecteur permet peut-être d'épargner quelques cellules en surface mais pas de préserver l'ensemble des cellules cartilagineuses. En l'absence de preuve, je considère que le cartilage conservé au froid est une structure dévitalisée. C'est la raison pour laquelle nous ne l'utilisons pas chez les adultes au membre inférieur. Au membre supérieur, les contraintes sont moindres et restent compatibles avec leur utilisation.

## Références

1. Delloye Ch, De Halleux J, Cornu O, Wegmann E, Buccafusca G C, Gigi J : Organizational and investigational aspects of bone banking in Belgium. *Acta Orthop Bel* 1991; 57(suppl II), 7-34
2. Delloye C, Banse X, Brichard B, Docquier PL, Cornu O. Pelvic reconstruction with a structural pelvic allograft after resection of a malignant bone tumor. *J Bone Joint Surg* 2007; 89A, 579-587
3. Delloye Ch, De Nayer P, Allington N, Munting E, Coutelier L, Vincent A: Massive bone allografts in skeletal defect after tumor surgery : a clinical and a microradiographic evaluation. *Acta Orthop Traumat Surg* 1988; 107, 31-41.
4. Enneking W, Campanacci D. Retrieved human allografts: a clinico-pathological study. *J Bone Joint Surg* 2001; 83A, 971-986
5. Pulvertaft R.G. tendon grafts for flexor tendon injuries in the fingers and thumb. *J Bone Joint Surg* 1956; 38B, 175-194
6. Vander Griend R. The effect of internal fixation on the healing of large allografts. *J Bone Joint Surg* 1994; 76A, 657-663
7. Hornicek F, Gebhart M, Tomford W, Sorger J, Zavatta M, Menzner M, Mankin H. factors affecting nonunion of the allograft-host junction. *Clin Orthop* 2001; 382, 87-98
8. Donati D, Di Liddo M, Zavatta M, Manfrini M, Bacci G, Picci P, Capanna R, Mercuri M. Massive bone allograft reconstruction in high-grade osteosarcoma. *Clin Orthop* 2000; 377, 186-194
9. Bullens P, Minderhoud N, de Waal Malefijt M, Veth R, Buma P, Schreuder H. Survival of massive allografts in segmental oncological bone defect reconstructions. *Internat. Orthop* 2009; 33, 757-760
10. Berrey B, Lord C, Gebhart M, Mankin H. Fractures of allografts. Frequency, treatment and end-results. *J Bone Joint Surg* 1990; 72B, 825-833
11. Sorger J, Hornicek F, Zavatta M, Menzner J, Gebhart M, Tomford W, Mankin H. Allograft fractures revisited. *Clin Orthop* 2001; 382, 66-74
12. Thompson R, Pickvance E, Garry D. Fractures in large-segments allografts. *J Bone Joint Surg* 1993; 75A, 1663-1673
13. Lord C, Gebhart M, Tomford W, Mankin H. Infection in bone allografts. Incidence, nature, and treatment. *J Bone Joint Surg* 1988; 70A: 369-376
14. Dick H, Strauch R. Infection of massive bone allografts. *Clin Orthop* 1994; 306, 46-53
15. Zeegen E, Aponte L, Hornicek F, Gebhardt M, Mankin H. Survivorship analysis of 141 modular metallic endoprostheses. *Clin Orthop* 2004; 420, 239-250
16. Witso E, Persen L, Benum P, Bergh K. Cortical allograft as a vehicle for antibiotic delivery. *Acta orthop Scand* 2005; 76, 481-486.
17. Delloye C, Cornu O, Druez V, Barbier O. Bone allografts: what they can offer and they cannot. *J Bone Joint Surg* 2007; 89B, 574-579